



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 50 081.9

Anmeldetag: 25. Oktober 2002

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH,
Ingelheim/DE

Bezeichnung: Wasserlösliche Meloxicam Granulate

IPC: A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 3. September 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Wasserlösliche Meloxicam Granulate

Die vorliegende Erfindung betrifft in Wasser schnelllösliche Meloxicam Granulate, enthaltend Meloxicam, einen das Meglumin-, Natrium-, Kalium- oder Ammoniumsalz des Meloxicams bildenden Salzbildners, Bindemittel, einen Zucker oder Süßstoff, einen Carrier, 5 gegebenenfalls einen Aromastoff und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe, Verfahren zu ihrer Herstellung, sowie ihre Verwendung für die Behandlung von respiratorischen oder entzündlichen Erkrankungen bei Säugetieren.

10 Hintergrund der Erfindung

Meloxicam (4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid) ist ein zur Gruppe der NSAID's (non-steroidal-antiinflammatory drugs) gehörender Wirkstoff. Meloxicam sowie dessen Natrium- und Megluminsalz (N-Methyl-D-glucaminsalz) sind in EP-A-0 002 482 beschrieben. EP A-0 945 134 offenbart das 15 pH-abhängige Löslichkeitsverhalten von Meloxicam und seinen Salzen, d.h. des Natriumsalzes, des Ammoniumsalzes und des Megluminsalzes, in wässriger Lösung. Danach ist Meloxicam ein in Wasser schwerlöslicher Wirkstoff. Die Meloxicamsalze, insbesondere das Megluminsalz, zeigen wie in Tabelle 1 aus EP 0 945 134 gezeigt eine verbesserte 20 Löslichkeit mit steigendem pH-Wert zwischen 4 und 10.

Es ist bekannt, dass die Verabreichung von Arzneimitteln an erkrankte, insbesondere an fiebererkrankte, Tiere besonders einfach und erfolgreich über das Trinkwasser durchgeführt werden kann. Eine Verabreichung über das Futter kann ebenfalls die Zuführung des Arzneimittels an das Tier erleichtern. Aus EP 0945134 ist bekannt, dass eine einfache 25 Verpressung von Meloxicam und Meglumin nicht möglich ist.

Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ein Meloxicamgranulat zu entwickeln, das durch Einmischen in die Tränke der Tiere oder als Futteraufgabe diesen verabreicht wird.

Beschreibung der Erfindung

30 Überraschenderweise wurden Meloxicam Granulate gefunden, welche nach einem Wirbelschichtverfahren auf einfache Weise hergestellt werden können und nach schnellem

Auflösen in Wasser über mindestens 48 Stunden eine stabile Trinkwasserlösung bilden. Es wurde ebenfalls gefunden, dass diese Granulate als Futteraufgabe verabreicht werden können.

Gegenstand der Erfindung sind daher wasserlösliche Granulate enthaltend Meloxicam, einen
5 das Meglumin-, Natrium-, Kalium-oder Ammoniumsalz des Meloxicams bildenden
Salzbildners, Bindemittel, einen Zucker oder Süßstoff, einen Carrier, gegebenenfalls einen
Aromastoff sowie gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe.

Die erfindungsgemäßen Meloxicam Granulate zeigen mehrere Vorteile im Vergleich zu
10 vorhandenen Darreichungsformen.

Bei kranken Tieren kann eine erhöhte Trinkwasseraufnahme bei Verabreichung einer
meloxicamhaltigen Tränke festgestellt werden. Eine beliebige Verdünnung des gelösten
Granulats ermöglicht eine variable genaue Dosierung des Wirkstoffs Meloxicam. Durch die
gute Wasserlöslichkeit der erfindungsgemäßen Meloxicam Granulate ist eine sehr schnell
15 eintretenden Wirkung im Körper des erkrankten Tieres gegeben. Der gute Geschmack der
Meloxicam Granulate ermöglicht auch die Verabreichung als Futteraufgabe.

Außerdem weisen die erfindungsgemäßen Granulate eine sehr gute Fließfähigkeit, eine
Gleichförmigkeit des Meloxicamgehalts, nahezu Staubfreiheit und eine enge
Partikelgrößenverteilung von 125 µm bis 500 µm auf.

Die vollständige Löslichkeit des Granulats in Wasser gewährleistet die optische Kontrolle
eines vollständig gelösten Wirkstoffs, welcher nur in dieser Form der therapeutischen
Anwendung bei der Trinkwasserapplikation zur Verfügung steht.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist der Salzbildner Meglumin.

In einer ebenfalls bevorzugten Ausführungsform der Erfindung kann das Bindemittel
25 ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus Hydroxypropyl-methylcellulose,
Polyvinylpyrrolidone, Gelatine, Stärke und Polyethylenglykolether, vorzugsweise
Hydroxypropyl-methylcellulose, Polyvinylpyrrolidone und Polyethylenglykolether, besonders
bevorzugt Hydroxypropyl-methylcellulose und Polyvinylpyrrolidone.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung kann der Zucker oder Süßstoff
30 ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus Natrium Saccharin, Aspartam und Sunett®,
vorzugsweise Natrium Saccharin oder Aspartam.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Meloxicam Granulate, in welchen der Aromastoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Vanille, Honigaroma, Apfelaroma, und Contramarum, vorzugsweise Honigaroma und Apfelaroma.

Weiterhin besonders bevorzugt sind Meloxicam Granulate, worin der Carrier ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Lactose, Glucose, Mannitol, Xylitol, Saccharose und Sorbitol vorzugsweise Glucose, Lactose oder Sorbitol, besonders bevorzugt Glucose oder Lactose, insbesondere bevorzugt Glucose.

Insbesondere bevorzugt sind Meloxicam Granulate, worin der Anteil an Meloxicam zwischen 0,05 % und 4 % beträgt, vorzugsweise zwischen 0,1 bis 2 %, bevorzugt zwischen 0,3 % und 1,5 %, besonders bevorzugt zwischen 0,4 % und 1 %, insbesondere bevorzugt 0,6 %.

Weiterhin insbesondere bevorzugt sind Meloxicam Granulate, welche Meglumin und Meloxicam in einem molaren Verhältnis von etwa 9:8 bis 12:8, bevorzugt 10:8 enthalten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Meloxicam Granulate, worin die aufeinanderfolgenden Schritte a) bis c) durchgeführt werden:

- a) Herstellung einer wässrigen Granulierflüssigkeit enthaltend Bindemittel, gegebenenfalls einen Zucker oder Süßstoff, Meloxicam, Meglumin und/oder ein Aromastoff.
- b) Aufsprühen der Granulierflüssigkeit auf einen Carrier in einem Topspray-Wirbelschichtverfahren bei einem konstant temperierten Zuluftstrom von 50 bis 80 °C, vorzugsweise 65 °C.
- c) Anschließen eines Coatingprozesses mit einer wässrigen Granulierflüssigkeit im Topspray-Wirbelschichtverfahren enthaltend ein Bindemittel, einen Zucker oder Süßstoff und/oder ein Aroma.

Bevorzugt wird ein erfindungsgemäßes Verfahren worin die Granulierflüssigkeit durch Rühren und Erhitzen der Komponenten auf 70 bis 100 °C, vorzugsweise etwa 90 °C hergestellt wird.

Ein besonderes Merkmal der erfindungsgemäßen Meloxicam Granulate ist, dass sie bei Raumtemperatur in Originalverpackung eine Langzeitstabilität von 24 Monaten oder mehr aufweisen.

Ein überaus bevorzugtes Meloxicamgranulat enthält Meloxicam, Meglumin, Hydroxypropylmethylcellulose, Povidone und Glucose Monohydrat.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung eines Meloxicamgranulats zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, Entzündungen, Fieber, akuter Mastitis, Diarrhoe, Lahmheiten, Beeinträchtigungen des Bewegungsapparates und respiratorischen Erkrankungen bei Tieren, vorzugsweise von akuter Mastitis, Diarrhoe, Lahmheiten, Beeinträchtigungen des Bewegungsapparates und respiratorischen Erkrankungen, bevorzugt von akuter Mastitis, Diarrhoe, Lahmheiten, Beeinträchtigungen des Bewegungsapparates und respiratorischen Erkrankungen, insbesondere bevorzugt von Beeinträchtigungen des Bewegungsapparates oder respiratorischen Erkrankungen. Die Behandlung kann in Verbindung mit einer antibiotischen Therapie erfolgen.

Die erfindungsgemäße Formulierung eignet sich zur Behandlung von Tieren, bevorzugt von Säugetieren, insbesondere Haustieren oder Nutztieren, beispielsweise Schweine, Pferde, Rinder, Hunde oder Katzen, bevorzugt Schweine oder Pferde.

Bevorzugt ist die Verwendung des erfindungsgemäßen Meloxicamgranulats, welche einem Dosierungsbereich von 0,2 bis 1,0 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,4 bis 0,8 mg/kg Körpergewicht, bevorzugt 0,5 bis 0,7 mg/kg Körpergewicht, insbesondere bevorzugt 0,6 mg/kg Körpergewicht entspricht.

Ebenfalls bevorzugt ist die Verwendung des erfindungsgemäßen Meloxicamgranulats zur Herstellung eines Arzneimittels, welches sowohl über die Tränke als auch als Futteraufgabe verabreicht werden kann..

Die erfindungsgemäße Formulierung kann als Meloxicamsalz das Meglumin-, Natrium-, Kalium oder Ammoniumsalz, bevorzugt das Meloxicam Megluminsalz enthalten.

Der Anteil an Meglumin liegt zwischen 0,035 und 2,8 %, vorzugsweise 0,07 bis 1,4 % bevorzugt 0,21-1,05 %, besonders bevorzugt 0,28-0,7 % mg/g, insbesondere etwa 0,42 % im Meloxicam Granulat. Die möglichen Natrium-, Kalium- und Ammoniumkonzentrationen berechnen sich entsprechend.

Die Konzentration der Bindemittel kann im Bereich von 20-80 mg/g, vorzugsweise 30-70 mg/g, bevorzugt 40-60 mg/g, besonders bevorzugt 50 mg/g Granulat liegen.

Die Konzentration des Zuckers kann im Bereich von 50-150 mg/g, vorzugsweise 75-125 mg/g, besonders bevorzugt etwa 100 mg/g Granulat liegen.

Die Konzentration des Süßstoffs kann im Bereich von 1-10 mg/g, vorzugsweise 2-5 mg/g, besonders bevorzugt etwa 3 mg/g Granulat liegen.

Die Konzentration des Carriers kann im Bereich von 800-985 mg/g, vorzugsweise 900-960 mg/g, besonders bevorzugt etwa 930 mg/g Granulat liegen.

Die Konzentration des Aromastoffs kann im Bereich von 0,1-10 mg/g, vorzugsweise 0,2-1,0 mg/g, besonders bevorzugt etwa 0,5 mg/g Granulat liegen.

5

Als Verpackungsmaterial der erfindungsgemäßen Formulierung sind verschiedene handelsübliche Materialien für Granulate geeignet. Dazu gehören z.B. Kunststoffbehälter, beispielsweise aus HDPE (Hochdruckpolyethylen), Aluminiumbeutel oder Papierbeutel mit Aluminiumbeschichtung.

10

Die Herstellung des Meloxicam-Granulats erfolgt nach dem Top Spray Wirbelschicht Verfahren. Dazu wird zunächst eine wässrige Granulierflüssigkeits-Lösung aus etwa 50 bis 70 g/kg Bindemittel, beispielsweise PVP 25000, Hydroxypropylmethyl-Cellulose oder Macrogol 6000, vorzugsweise Hydroxypropylmethyl-Cellulose und/ oder etwa 1 bis 5 g/kg Süßstoffen, beispielsweise Sunett® oder Na Saccharin, vorzugsweise Sunett®, und/oder etwa 0,5 bis 2,5 g Aromen, beispielsweise Vanille, Honig, Aroma 203180 oder Contramarum, vorzugsweise Honig, etwa 10 bis 15 g Meloxicam (peg milled) und etwa 7 bis 11 g Meglumin unter Rühren durch Erhitzen auf etwa 70 bis 100 °C hergestellt.

15

20

Die Granulierflüssigkeit wird anschließend auf einen Carrier beispielsweise Lactose, Glucose oder Sorbitol, vorzugsweise Glucose, im Gegenstromverfahren (Top Spray) aufgesprüht. Dies geschieht beispielsweise über eine Zweistoffdüse unter Zerstäubung mit konstantem Luftdruck bei etwa 50 bis 80 °C, vorzugsweise bei etwa 65 °C.

25

Danach kann ein Coating Prozess mit einer zweiten wässrigen Granulierflüssigkeit erfolgen. Zur Herstellung einer Anwendungslösung sollte eine Stammlösung in Wasser vollständig gelöst werden. Anschließend kann die Stammlösung durch Zumischen von Wasser auf die gewünschte Anwendungskonzentration eingestellt werden.

Zur Erhöhung der Anwendungssicherheit können die Granulate mit wasserlöslichen Farbmarkierungen versehen werden.

30

Die erfindungsgemäßen Meloxicam Granulate sollen durch das nachfolgende Beispiel erläutert werden. Dem Fachmann ist bewußt, daß dieses Beispiel nur zur Veranschaulichung dient und als nicht limitierend anzusehen ist.

Beispiel 10,6%iges Meloxicamgranulat

5	Rezeptur:	
		g/100 g
	Meloxicam	0,6
	Meglumin	0,42
	Hydroxypropylmethylcellulose	3,00
10	Povidone	2,00
	Glucose monohydrat	93,98

Beispiel 21,2%iges Meloxicamgranulat

15	Meloxicam	1,2
	Meglumin	0,84
	Hydroxypropylmethylcellulose	3,00
	Kolidon 25	2,0
	Glucose Monohydrat	92,96

20

Beispiel 30,6%iges Meloxicamgranulat

	Meloxicam	0,6
	Meglumin	0,42
25	Pharmacoat 606	4,0
	Makrogol 6000	1,0
	Acesulfam K	0,3
	Lactose	93,68

30

Beispiel 40,6%iges Meloxicamgranulat

	Meloxicam	0,6
--	-----------	-----

	Meglumin	0,42
	Pharmacoat 606	4,75
	Makrogol 6000	0,25
	Acesulfam K	0,3
5	Vanille Aromaflüssig	0,05
	Lactose	93,63

10 Hellgelbe frei fließende Meloxicam-Granulate entsprechend Beispiel 1 bis 4 können wie folgt hergestellt werden:

15 Das Granulat wurde 3 Monate bei 25 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 60 % gelagert. Es wurden hinsichtlich des Wirkstoffgehalts, des Wassergehalts (nach Karl-Fischer), des visuellen Auflösungsverhaltens, des pH-Werts in entmineralisiertem Wasser und der visuellen Benetzbarkeit keine signifikanten Veränderungen beobachtet.

Zur Bestimmung des visuellen Auflösungsverhaltens wurden 5 g des Granulats in 100 ml entmineralisiertem Wasser bei Raumtemperatur gelöst. Nach etwa 1 min lag eine klare gelbliche Lösung vor.

Patentansprüche

1. Wasserlösliche Granulate enthaltend Meloxicam, Bindemittel, einen Zucker oder
5 Süßstoff, einen Carrier, einen das Meglumin-, Natrium-, Kalium-oder Ammoniumsalz des
Meloxicams bildenden Salzbildners, gegebenenfalls einen Aromastoff sowie
gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe.
2. Meloxicam Granulate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass der Salzbildner
10 Meglumin ist.
3. Meloxicam Granulate nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet dass das
Bindemittel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Hydroxypropyl-
methylcellulose, Polyvinylpyrrolidone, Gelatine, Stärke und Polyethylenglykolether.
15
4. Meloxicam Granulate nach einem der Ansprüche 1 bis 3 , dadurch gekennzeichnet dass
der Zucker oder Süßstoff ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend Natrium Saccharin,
Aspartam und Sunett®.
- 20 5. Meloxicam Granulate nach einem der Ansprüche 1 bis 4 , dadurch gekennzeichnet dass
der Aromastoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Vanille, Honigaroma,
Apfelaroma, und Contramarum.
6. Meloxicam Granulate nach einem der Ansprüche 1 bis 5 , dadurch gekennzeichnet dass
25 der Carrier ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend Lactose, Glucose, Mannitol, Xylitol,
Saccharose und Sorbitol.
7. Meloxicam Granulate nach einem der Ansprüche 1 bis 6 , dadurch gekennzeichnet dass
der Anteil an Meloxicam zwischen 0,05 % und 4 % beträgt.
30
8. Granulate nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie Meglumin
und Meloxicam in einem molaren Verhältnis von 9:8 bis 12:8 enthalten.

9. Granulate nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie Meglumin und Meloxicam in einem molaren Verhältnis von 10:8 enthalten.
10. Verfahren zur Herstellung der Granulate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die aufeinanderfolgenden Schritte a) bis c) durchgeführt werden:
 - a) Herstellung einer wässrigen Granulierflüssigkeit enthaltend ein Bindemittel, einen Zucker oder Süßstoff, Meloxicam, Meglumin und/oder ein Aromastoff.
 - b) Aufsprühen der Granulierflüssigkeit auf einen Carrier in einem Topspray-Wirbelschichtverfahren bei einem konstant temperierten Zuluftstrom von 50 bis 80 °C.
 - c) Anschließen eines Coatingprozesses mit einer wässrigen Granulierflüssigkeit im Topspray-Wirbelschichtverfahren enthaltend ein Bindemittel, einen Zucker oder Süßstoff und/oder ein Aroma.
11. Verfahren nach Anspruch 10 dadurch gekennzeichnet, dass die Granulierflüssigkeit durch Rühren und Erhitzen der Komponenten auf 70 bis 100 °C hergestellt wird.
12. Granulat nach einem der Ansprüche 1- 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie bei Raumtemperatur in Originalverpackung eine Langzeitstabilität von 24 Monaten oder mehr aufweist.
13. Granulat nach einem der Ansprüche 1 - 9 oder 12, enthaltend Meloxicam, Meglumin, ein Meloxicam, Meglumin, Hydroxypropylmethylcellulose, Povidone und Glucose Monohydrat.
14. Verwendung eines Meloxicamgranulats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 oder 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, Entzündungen, Fieber und respiratorischen Erkrankungen bei Tieren.
15. Verwendung eines Meloxicamgranulats nach Anspruch 13, welches einem Dosierungsbereich von 0,2 bis 1,0 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht entspricht.

16. Verwendung eines Meloxicamgranulats nach Anspruch 12 oder 13 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches sowohl über die Tränke als auch als Futteraufgabe verabreicht werden kann.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft in Wasser schnelllösliche Meloxicam Granulate, enthaltend Meloxicam, einen das Meglumin-, Natrium-, Kalium- oder Ammoniumsalz des Meloxicams bildenden Salzbildners, ein Bindemittel, einen Zucker oder Süßstoff, einen Carrier, gegebenenfalls einen Aromastoff und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe, Verfahren zu ihrer Herstellung, sowie ihre Verwendung für die Behandlung von respiratorischen oder entzündlichen Erkrankungen bei Säugetieren.